

УДК 616.69-089
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.04

М.І. Бойко, І.С. Чорнокульський

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ВАРИКОЦЕЛЕ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ І ВДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Існує багато поглядів на причини виникнення варикоцеле, але жоден із них не є беззаперечним. Останніми роками доведено участь матриксних металопротеїназ (ММП) у багатьох патологічних процесах. ММП складають сімейство Zn-залежних ендопептидаз, що мають властивість руйнувати основні компоненти екстрацелюлярного матриксу. Існування великої кількості способів оперативного лікування варикоцеле не лише свідчить про різні погляди авторів на етіологію та патогенез захворювання, але й побічно вказує на незадоволеність результатами лікування, де в катамнезі частота рецидивів складає від 10% до 43%.

Метою дослідження було вивчення патогенетичних особливостей розвитку варикоцеле та його ускладнень, ролі активності ММП як маркера даного захворювання та вдосконалення хірургічного лікування пацієнтів із варикоцеле.

Матеріал і методи. Обстежено та прооперовано 190 пацієнтів із варикозним розширенням вен лівого сім'яного канатика. Також обстежено 25 практично здорових чоловіків, яким було проведено вазектомію. Пацієнтам основної групи (100 хворих) виконано субінгвінальну мікрохірургічну варикоцелектомію (СМВ) за класичною методикою Мармара, а пацієнтам контрольної (90 хворих) – лапароскопічну варикоцелектомію (ЛВ). Під час операції під контролем оптичного збільшення забирали частину варикозно розширеної вени сім'яного канатика. Препарати в рідкому азоті транспортували до лабораторії на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, де в них визначали активність ММП-2 і ММП-9, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma». Для підрахунку результатів застосовували t-критерій для незалежних вибірок. Інформацію обробляли за допомогою програми «IBM SPSS Statistics 20».

Результати. Виявлено вірогідне збільшення активності ММП-2 і ММП-9 у чоловіків із варикозним розширенням вен сім'яного канатика порівняно з чоловіками без ознак даного захворювання. Середні показники активності ММП у стінці сім'яної вени пацієнтів із варикоцеле становили: ММП-2 – $2,13 \pm 1,96$ у.о., ММП-9 – $2,7 \pm 2,51$ у.о., що перевищувало ті ж значення у чоловіків контрольної групи у 23 і 27 разів ($p < 0,05$). Крім того, вірогідно різнилися показники активності ММП залежності від ступеня захворювання – вони в пацієнтів із варикоцеле 2-го ступеня були вищими, ніж у пацієнтів із варикоцеле 1-го ступеня на 62% і 64% відповідно ($p < 0,05$). Показники ММП у пацієнтів із варикоцеле 3-го ступеня в свою чергу перевищували показники хворих із варикоцеле 2-го ступеня на 64% і 65%. Встановлено частоту рецидивів у групах ЛВ і СМВ, яка склала 8,89% і 2,0% відповідно ($p < 0,05$). У групі СМВ не виявлено жодного випадку виникнення гідроцеле, тоді як частота гідроцеле в групі ЛВ склала 3,3% ($p < 0,05$). Тривалість оперативного втручання була найбільшою для СМВ ($52,0 \pm 1,03$ хв.), а тривалість поопераційного стаціонарного лікування пацієнтів цієї групи була найменшою ($6,13 \pm 0,14$ год. – 0,25 доби). Час перебування пацієнтів після ЛВ у відділенні був у 4 рази довшим ($1,17 \pm 0,03$ доби) порівняно з показником групи СМВ.

Висновки. Активність ММП-2 і ММП-9 у стінці вен сім'яного канатика є вірогідно більшою на тлі варикоцеле та може вважатися маркером даного захворювання. Підвищення активності ММП-2 і ММП-9 корелює зі збільшенням ступеня варикоцеле. Метод мікрохірургічної субінгвінальної варикоцелектомії має переваги перед лапароскопічною варикоцелектомією

за частотою поопераційних ускладнень і рецидивів, а також тривалістю поопераційного перебування хворого в стаціонарі. Метод мікрохірургічної субінгвінальної варикоцелектомії може бути рекомендований до впровадження у спеціалізованих медичних закладах України.

Ключові слова: варикоцеле, матриксні металопротеїнази (ММП), операція Мармара.

ВСТУП

Давно доведено негативний вплив варикоцеле на функцію яєчка. Варикозне розширення вен грозноподібного сплетіння є однією з основних причин чоловічої неплідності. Крім того, варикоцеле може суттєво знижувати якість життя чоловіка, обмежуючи фізичну активність або створюючи косметичний дефект. Варикозне розширення вен сім'яного канатика (варикоцеле) трапляється, за даними різних авторів, у 2-22% дорослого чоловічого населення. Частіше це захворювання виявляють у чоловіків із неплідного шлюбу, відсоток яких сягає 25% серед чоловіків із патологічним аналізом сперми [1].

Частота болю та дискомфорту, пов'язаного з варикоцеле, сягає 2-10%. Наявність взаємозв'язку між зниженням чоловічої фертильності та варикоцеле дискутується, але аналіз даних ВООЗ ясно вказує, що варикоцеле пов'язано з аномаліями сперми, зниженням об'єму яєчка та функції клітин Лейдіга [2]. Два рандомізовані дослідження показали підвищення росту іпсі-і контралатерального яєчка в підлітків, які отримали лікування з приводу варикоцеле, порівняно з тими, хто такого не отримав. В іншому дослідженні показано призупинення росту яєчка в дітей у зв'язку з варикоцеле. Лікування варикоцеле приводило до надолужування росту яєчок і досягнення очікуваного розміру. Змінений ендокринний профіль у чоловіків із варикоцеле також є однією з причин, яка спонукає початок лікування. Нещодавно проведений мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень і клінічних спостережень показав, що хірургічна варикоцелектомія приводить до значного поліпшення параметрів еякуляту чоловіків із порушенням його якості лише за клінічно вираженого варикоцеле [3]. Натомість і досі триває дискусія з питання, чи підвищує лікування варикоцеле шанси природного зачаття. Існують суперечливі дані відносно того, чи підвищує лікування варикоцеле частоту настання вагітності. Показано також ефективність лікування неплідності в шлюбі за наявності варикоцеле лише в тих випадках, де було порушено й жіночий чинник фертильності.

Існує декілька варіантів корекції варикоцеле — як мініінвазійні маніпуляції, так і оперативні втручання,

що не лише відображає різні погляди авторів на етіологію та патогенез захворювання, але й побічно вказує на незадоволеність результатами лікування, адже в катамнезі рецидиви складають від 10% до 43%. Втілення в медичну практику нових методів хірургічного лікування хворих на варикозне розширення вен сім'яного канатика значно зменшило кількість рецидивів. Заслугує на увагу розробка мініінвазійних методів лікування з метою підвищення його ефективності, зменшення частоти ускладнень і рецидивів захворювання. Наразі досліджується широке коло проблемних питань, пов'язаних із порушенням фертильності за варикоцеле. Тип втручання досі визначається в основному досвідом лікаря [4].

Вибір адекватного відкритого або мініінвазійного методу лікування є предметом серйозних дискусій. Лише розробка чіткого алгоритму дасть можливість суттєво поліпшити результати лікування.

Існує багато поглядів на причини виникнення варикоцеле, але жоден із них не є беззаперечним. Найбільше прихильників наразі мають клапанна теорія, феномен аорто-мезентеріального пінцета (Nutcracker phenomenon), різке збільшення притоку крові до яєчок у пубертатний період. Але ці зміни, як і всі інші, не можуть претендувати на єдину причину варикозного розширення вен сім'яного канатика, оскільки вони наявні й у здорових чоловіків. Отже, першопричиною виникнення варикоцеле з більшою ймовірністю є слабкість судинної стінки, яка лише посилюється наявністю вищеперерахованих змін. Зміни у венозній стінці вимагають додаткових ретельних досліджень для ліпшого розуміння етіопатогенезу варикоцеле.

Останніми роками доведено участь матриксних металопротеїназ (ММП) у таких патологічних процесах, як ревматоїдний артрит, остеоартрит, виразкова хвороба, автоімунні захворювання, гіпертонія, а також пухлинні захворювання та метастазування [5, 6]. ММП складають сімейство Zn-залежних ендопептидаз, що мають властивість руйнувати основні компоненти екстрацелюлярного матриксу [7, 8].

Варикоцеле пов'язано з фрагментацією ДНК сперматозоїдів, адже спричинює оксидативний

стрес. За варикоцеле підвищується рівень ушкодження спермальної ДНК. Виявлено негативну кореляцію між показниками спермограми та лівобічним варикоцеле в хворих на секреторну неплідність внаслідок лівобічного варикоцеле. Відзначається, що цілісність ДНК сперми відновлювалася після лікування варикоцеле [9].

Отже, весь перелік вищевказаних питань відносно даної проблеми робить її актуальною як з точки зору урології, так і з точки зору соціальної цінності, тобто обумовлює необхідність її ретельного вивчення.

Метою дослідження було вивчення патогенетичних особливостей розвитку варикоцеле та його ускладнень, а також удосконалення хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено та прооперовано 190 пацієнтів із варикозним розширенням вен лівого сім'яного канатика. Пацієнтам основної групи (100 хворих) виконано субінгвінальну мікрохірургічну варикоцектомію (СМВ), а пацієнтам контрольної (90 хворих) — лапароскопічну варикоцектомію. Також обстежено 30 практично здорових чоловіків, яким проведено вазектомію. Вік пацієнтів становив від 14 до 42 років. СМВ виконували за класичною методикою Мармара [10]. Під час операції під контролем оптичного збільшення забирали частину варикозно розширеної вени сім'яного канатика. Препарати в рідкому азоті транспортували до лабораторії на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, де в них визначали активність ММП-2 і ММП-9, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma».

СМВ проводили під місцевою анестезією. Для анестезії застосовували розчин лідокаїну з бупівакаїном. Відступивши 1 см від зовнішнього пахового кільця, виконували поперечний розтин шкіри в проекції сім'яного канатика, розміром до 3 см. Після розведення фасцій сім'яний канатик мобілізували та фіксували на гачку або гумових трималках. На цьому етапі використовували мікроскоп «Carl Zeiss OPMI Sensera S7». Після розкриття сім'яного канатика диференціювали вени, сім'яну артерію та лімфатичні судини. Всі вени виділяли, перев'язували та пересікали. Зберігали лише вену сім'явиносної протоки.

Методика визначення ММП. Зразок судини зберігали в рідкому азоті за температури -180°C щонайбільше 1 місяць, а безпосередньо перед дослідженням подрібнювали в рідкому азоті. Концен-

трації активних і латентних форм ММП-2 і ММП-9 в отриманому зразку визначали методом зимографії в 12% поліакриламідному гелі з натрію додецилсульфатом і 0,1% желатину як субстрату [6]. 50 мг зразка гомогенізували в 1% розчині додецилсульфату натрію, гомогенат центрифугували за 3000 об./хв., 20 мкл надосаду вносили в лунки гелю та проводили електрофорез за температури $+4^{\circ}\text{C}$, у напрузі електричного поля 150V впродовж 4 годин. Після розділення досліджуваних білків гель відмивали в тритоні X-100, потім інкубували в буфері з додаванням кальцію хлориду ($\text{pH}=7,5$) впродовж 18 годин за температури $+37^{\circ}\text{C}$, фіксували та забарвлювали 0,25% Кумассі діамантовим синім. Після відмивання гелю в розчині оцтової кислоти з метанолом протеолітичну активність ММП-2 і ММП-9 візуалізували у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, а їх локалізація відповідала молекулярній масі кожного з ферментів, які визначали за стандартами молекулярних мас. Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі зони лізису та визначали концентрації активних форм ферментів, використовуючи стандартний набір ММП «Sigma» [11].

Для статистичної обробки результатів застосовували t-критерій для незалежних вибірок. Інформацію обробляли за допомогою програми «IBM SPSS Statistics 20».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено частоту рецидивів у групах ЛВ і СМВ, що склала 8,89% і 2,0% відповідно ($p<0,05$). У групі СМВ не виявлено жодного випадку виникнення гідроцеле, тоді як частота гідроцеле в групі ЛВ склала 3,3% ($p<0,05$).

Тривалість оперативного втручання була найбільшою для СМВ ($52,0\pm 1,03$ хв.), в той час як тривалість поопераційного стаціонарного лікування пацієнтів цієї групи була найменшою ($6,13\pm 0,14$ год – 0,25 доби). Час знаходження пацієнтів після ЛВ у стаціонарі був у 4 рази більшим ($1,17\pm 0,03$ доби) порівняно з показником групи СМВ (табл. 1).

Основною проблемою лікування варикоцеле на даний момент є високий відсоток рецидивів. Частота рецидиву, за даними різних авторів, коливається від 0% до 35% і залежить від техніки оперативного втручання [10].

Найчастішою причиною виникнення рецидивів варикоцеле в поопераційний період є відновлення ретроградного току крові через пахові та заочеревинні паралельні колатералі внутрішньої сім'яної вени [12]. У відкритій ретроперитонеальній або

Результати застосування ЛВ і СМВ у лікуванні пацієнтів із варикоцеле

Показник	Лапароскопічна варикоцектомія	Субінгвінальна мікрохірургічна варикоцектомія
Кількість пацієнтів	90	100
Частота рецидиву	8/90 (8,89%)	2/100 (2,0%)*
Частота гідроцеле	3/90 (3,3%)	0/94 (0%)*
Тривалість перебування в стаціонарі	1,17±0,03 доби	6,13±0,14 год. (0,25 доби)
Тривалість оперативного втручання	42,0±0,73 хв.	52,0±1,03 хв.

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи ЛВ (p<0,05).

паховій операціях за неможливості застосування приладів оптичного збільшення паралельні гілки сім'яної вени можуть бути пропущеними через їх малий діаметр [13]. Після застосування радіологічних методів рецидиви по колатеральних гілках пов'язано з технічною недосконалістю методу. За виявлення високої імовірності рецидиву за результатами передопераційної венографії рекомендовано відмовитись від застосування цього методу [14]. Друге місце серед причин виникнення рецидиву посідають колатеральні анастомози внутрішньої сім'яної вени. Анастомози відходять до зовнішньої сім'яної, кремастерної, зовнішньої соромітної, поперекової, великої підшкірної, параартеріальних вен, а також вен сім'явиносної протоки, товстого кишечника та вен іншого яєчка [15]. Отже, існує багато шляхів відновлення ретроградного кровотоку в поопераційний період.

Лапароскопічний і ретроперитонеальний доступи за рівнем перетину сім'яної артерії є приблизно однаковими. Обидві операції виконуються проксимальніше внутрішнього пахового кільця. На цьому рівні є неможливим перетинання кремастерної, зовнішньої сім'яної та більшості анастомозів внутрішньої сім'яної вени. На нашу думку, це може пояснити відсутність вірогідної різниці частоти рецидивів після зазначених операцій. Водночас субінгвінальний доступ дозволяє перетинати якомога більшу кількість потенційно небезпечних виникненням рецидиву вен. Отже, СМВ є найбільш ефективним методом лікування варикоцеле.

Найчастішим поопераційним ускладненням варикоцектомії є розвиток гідроцеле, що виникає внаслідок перетину або пошкодження лімфатичних судин під час операції. Для уникнення розвитку цього ускладнення запропоновано низку методів ідентифікації лімфатичних судин. Найпоширенішим з них є введення ізосульфана синього в піхвову оболонку яєчка безпосередньо перед операцією. Інші дослідники застосовували метиленовий синій. Це

дозволяло візуалізувати лімфатичні судини та запобігти порушенню лімфовідтоку. У більшості праць після використання цього методу не було виявлено розвитку гідроцеле в жодного пацієнта, але у 8% випадків спостерігали посиніння калитки впродовж 6 місяців [16-20].

На нашу думку, різницю в частоті виникнення гідроцеле після застосування різних доступів обумовлено якістю візуалізації судин. Для ліпшої диференціації судин під час ЛВ ми застосовували оптичне збільшення. Подібну техніку описано в праці Косвара Р. 2005 року, де було використано 10-20-кратне збільшення. Дослідження показало 2,9% випадків розвитку гідроцеле в пацієнтів після використання техніки збереження лімфатичних судин і 17,9% – серед пацієнтів, в яких її не використовували [19]. Для проведення СМВ використовували 10-15-кратне збільшення, що дозволяло добре візуалізувати навіть найменші лімфатичні судини. Варто зазначити, що на рівні зовнішнього пахового кільця, де проводиться СМВ, лімфатичні судини проходять декількома гілками, тому після пошкодження однієї з них гідроцеле не виникає. Отже, можна зробити висновок, що застосування оптичного збільшення дозволяє уникнути пошкодження лімфатичних судин і запобігти розвитку гідроцеле.

Тривалість стаціонарного лікування визначалась особливостями поопераційного догляду хворого. Пацієнти після ретроперитонеальної варикоцектомії (РВ) і ЛВ потребували тривалішого перебування в стаціонарі внаслідок застосування загального наркозу, наявності значно вираженого поопераційного болю та необхідності застосування знеболювальних препаратів. Застосування місцевої анестезії в ході СМВ дозволяло пацієнтам залишити відділення протягом декількох годин по операції. Отже, СМВ є найбільш сприятливою з точки зору впливу на якість життя пацієнта в поопераційний період.

Таблиця 2

Активність ММП-2 і ММП-9 (у.о.) залежно від ступеня варикоцеле (M±m)

Група пацієнтів	Кількість пацієнтів	ММП-2	ММП-9
Всі пацієнти з варикоцеле	83	2,13±1,96 (p<0,001)	2,71±2,51 (p<0,01)
Варикоцеле 1-го ст.	12	0,52±0,33 (p<0,05)	0,64±0,35 (p<0,005)
Варикоцеле 2-го ст.	44	1,37±1,07 (p<0,05)	1,78±1,028 (p<0,05)
Варикоцеле 3-го ст.	27	3,97±1,97 (p<0,05)	5,02±2,81 (p<0,05)
Контрольна гр.	25	0,09±0,83	0,10±0,10

Тривалість оперативного втручання була значно коротшою для РВ. Але, на нашу думку, ця перевага даного методу не є суттєвою та не має впливати на вибір оперативного методу.

За результатами дослідження зразків сім'яної вени 83 пацієнтів і 25 практично здорових чоловіків виявлено вірогідно більші показники активності ММП-2 і ММП-9 у чоловіків із варикоозним розширенням вен сім'яного канатика (табл. 2). Ативності ММП-2 і ММП-9 перевищували (p<0,05) відповідні показники в чоловіків контрольної групи у 23 і 27 разів відповідно (рис. 1). Крім того, вірогідно різнились показники ММП-2 і ММП-9 залежно від ступеня захворювання (p<0,05) – вони в пацієнтів із варикоцеле 2-го ступеня були вищими за такі в пацієнтів із варикоцеле 1-го ступеня на 62% і 64% відповідно. Показники пацієнтів із варикоцеле 3-го ступеня в свою чергу перевищували показники хво-

рих із варикоцеле 2-го ступеня на 64% і 65% відповідно. Отже, активність ММП-2 і ММП-9 прямо залежить від ступеня варикоцеле (рис. 2).

Результати даного дослідження засвідчили високу активність ММП-2 і ММП-9 у стінці варикоозно розширених вен сім'яного канатика пацієнтів із варикоцеле. Крім цього, виявлено вірогідне підвищення активності досліджуваних ММП зі збільшенням ступеня захворювання.

Подібні дослідження раніше не проводились серед пацієнтів із варикоцеле, але описано участь ММП у ремоделюванні судин як у фізіологічних, так і в патологічних станах. ММП беруть активну участь в міграції гладеньком'язових клітин і формуванні неоінтими після пошкодження судини, дестабілізують бляшку та перешкоджають агрегації тром-

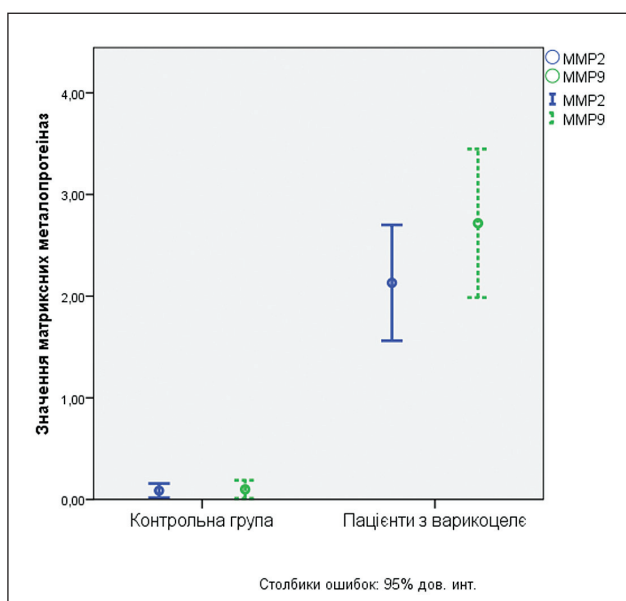


Рис. 1. Показники ММП-2 і ММП-9 пацієнтів із варикоцеле та пацієнтів контрольної групи.

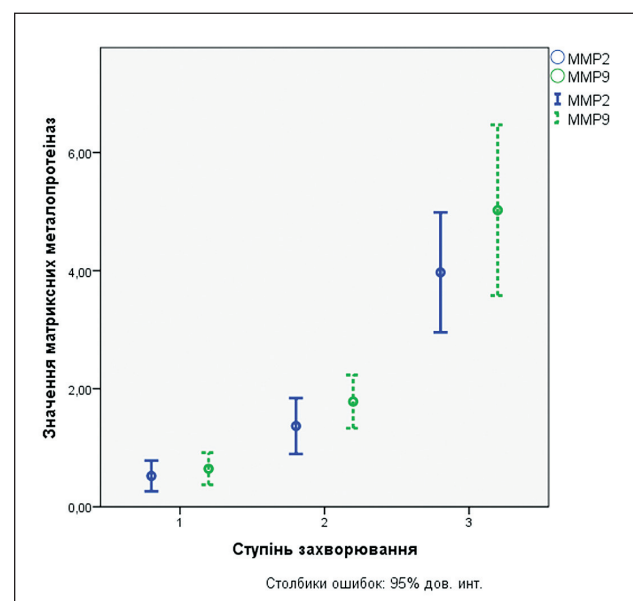


Рис. 2. Показники ММП-2 і ММП-9 пацієнтів із варикоцеле залежно від ступеня захворювання.

бів на тлі атеросклерозу судин [21-23]. Крім того, відзначено вплив ММП на хронічну зміну гемодинаміки, що справляє позитивний ефект за артеріальної гіпертензії.

Але більшість досліджень вказують на негативну роль ММП у низці судинних захворювань. Доведено участь ММП у розвитку аневризм черевного та грудного відділів аорти. Основною причиною виникнення аневризми є дисбаланс ММП та їх ендогенних інгібіторів [24]. Патогенетичний механізм ремоделювання стінки аорти переважно полягає в деградації медіального шару судини. Втрата еластину індукуює деградацію позаклітинного матриксу, тоді як розщеплення колагену поглиблює розвиток процесу [25]. Крім того, виявлено активацію проангіогенних факторів і неоваскуляризацію в місцях розриву аневризми внаслідок дії ММП.

Крім високої протеолітичної активності ММП відносно білків позаклітинного матриксу, описано вплив ММП на ендотелій і гладеньком'язові клітини судин. Спостерігалось блокування фенілефрину індукуюваного скорочення аорти шурів ММП-2 (50%) і ММП-9 (70%). Це було обумовлено інгібіцією механізмів входу Ca^{2+} у гладеньком'язові клітини аорти. Попри відсутність деградації позаклітинного матриксу відзначено важливу роль ММП-2 і ММП-9 у розвитку аневризми черевної аорти за рахунок тривалого блокування механізму скорочення внаслідок хронічного впливу ММП [26]. Також описано стимулюючий вплив ММП-2 на розслаблення нижньої порожнистої вени шурів [27].

Наразі широко досліджується участь ММП у розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок. Роль ММП пов'язують з їх протеолітичним впливом на позаклітинний матрикс, деградацією стулок клапанів і ослаблення стінки вени [28, 29]. Для дослідження впливу стази крові на експресію ММП у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок забирали кров із плечової вени та варикозно розширеної вени гомілки в кліностаціонарному положенні пацієнта та після 30-хвилинного вільного висіння кінцівок. У венах гомілки спостерігали значне підвищення про-ММП-9, що було обумовлено постуральним стазом крові [30]. Крім того, у низці

праць відзначено підвищення активності ММП у венозній крові нижніх кінцівок пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Виявлено підвищення активності ММП-1, -2, -3, -9 і -13 у плазмі та тканині судин [31-37].

Отже, ММП задіяно в патогенезі варикозного розширення вен сім'яного канатика. Підвищення активності ММП-2 і ММП-9 корелює зі збільшенням ступеня захворювання. Тим не менше, наразі неможливо простежити причинно-наслідковий зв'язок підвищення активності ММП і патологічних змін стінки вени сім'яного канатика. Питання ролі ММП у розвитку варикоцеле вимагає подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У зразках стінки варикозно розширених судин сім'яного канатика визначається підвищена активність ММП-2 і ММП-9.
2. У пацієнтів із варикоцеле показники ММП-2 і ММП-9 корелюють зі ступенем захворювання.
3. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії має переваги перед лапароскопічною варикоцелектомією за частотою поопераційних ускладнень і рецидивів та тривалістю поопераційного перебування хворого в стаціонарі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із варикоцеле 2-го та 3-го ступенів для збереження фертильної функції рекомендовано оперативне лікування незалежно від наявності скарг і змін показників спермограми.
2. Виявлення підвищеної активності ММП у стінці сім'яної вени пацієнтів із варикоцеле обумовлює необхідність подальшого дослідження участі ММП у патогенезі варикозного розширення вен сім'яного канатика.
3. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії є високоефективним (у вигляді припинення ретроградного кровотоку за даними ультразвукового дослідження) і безпечним.
4. Метод субінгвінальної мікрохірургічної варикоцелектомії рекомендовано до впровадження у спеціалізованих медичних закладах України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gorelick J. I., Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.* 1993. V. 59(3). P. 613-616.
2. Witt M. A., Lipshultz L. I. Varicocele: a progressive or static lesion?. *Urology.* 1993. V. 42(5). P. 541-543.
3. Gentile Di L., Pigozzi F. Physical activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Human Reproduction.* 2001. V. 16(6). P. 1180-1184.
4. Skoog S., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients?. *Pediatrics.* 1997. Vol.100. N 1. P. 112-121.

5. Visse R., Hideaki Nagase. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003. V. 92. P. 827-839.
6. De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*. 1992. V. 52. P. 701-708.
7. Eid R. A., Radad K., Al-Shraim M. Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol*. 2012. V. 36(4). P. 201-206. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
8. Allan J., Docherty A. J., Barker P. J. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995. V. 309. P. 299-306.
9. Saleh R., Agarwal A., Nada E., El-Tonsy M., Sahrama R., Meyer A., Nelson D., Jr Thomas A. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2003. № 80. P. 1431-1436.
10. Goldstein M., Gilbert B. R., Dicker A. P., Dwosh J., Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992. Vol.148, N 6. P.1808-1811.
11. Robert V., Hideaki Nagase. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003. 92. P. 827-839.
12. Cayan S., Shavakhov S., Kadioglu Review. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *A. J Androl*. 2009. Vol.30, N 1. P. 33-40.
13. Woodside K. J., Hu M., Burke A., Murakami M., Pounds L. L., Killewich L. A., Daller J. A., Hunter G. C. Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases. *J Vasc Surg*. 2003. 38. P. 162-169.
14. Rais-Bahrami S., Montag S., George A. K., Rastinehad A. R., Palmer L. S., Siegel D. N. Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an explanation for surgical treatment failure. *J Endourol*. 2012. Vol. 26, N 5. P. 556-560.
15. Kaufman S., Kadir S., Barth K. H., Smyth J. W., Walsh P. C., White R. I. Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Jr. Radiology*. 1983. Vol.147, N 2. P.435-4.
16. Skoog S., Skoog S. J., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients?. *Pediatrics*. 1997. Vol.100, N 1. P.112-121.
17. Schwentner C., Radmayr C., Lunacek A., Gozzi C., Pinaggera G. M., Neururer R. Laparoscopic varicocele ligation in children and adolescents using isosulphan blue: A prospective randomized trial. *BJU Int*. 2006 Vol. 98. P. 861-865.
18. Oswald J. Korner I., Riccabona M. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele-avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int*. 2001. Vol. 87. P. 502-504.
19. D'Alessio A., Piro E., Beretta F., Brugnoli M., Marinoni F., Abati L. Lymphatic preservation using methylene blue dye during varicocele surgery: A single-center retrospective study. *J Pediatr Urol*. 2008. Vol. 4. P.138-140.
20. Kocvara R., Dvoráček J., Sedláček J., Díte Z., Novák K. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol*. 2005. Vol. 173, N 5. P. 1751-1754.
21. Ahlberg N. E., Hartley O., Chidekel N. Right and left gonadal veins: an anatomical and statistical study. *Acta Radiol [Diagn] (Stockh)*. 1966.
22. Braedel H. A. Steffens J., Ziegler M., Polsky M. S., Platt M. L. Possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol*. 1994. 151(1). 62-6.
23. Sigmund G., Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*. 1987. 164(1). P. 161-8.
24. Shafik A., Bedeir G. A. Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals. *J Urol*. 1980. 123(3). P. 383-5.
25. Shafik A., Gall H., Rudofsky G., Bähren W., Roth J., Altwein J. E. A. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the etiology of varicocele. *Urologe*. 1987. 26(6). P. 325-30.
26. Першуков А. И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия. Киев, 2002.
27. Eid R., Radad K., Al-Shraim M. Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol*. 2012. 36(4). 201-6. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
28. Somers P., Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*. 2006. 57(5). 546-55.
29. Robert Visse. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. Robert Visse, Hideaki Nagase. *Circulation Research*. 2003. 92. 827-839.
30. Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J., Huskisson N. S., Reynolds J. J., Murphy G. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995. 309. 299-306.
31. Marmar J. L., DeBenedictis T. J., Praiss D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril*. 1985. 43(4). 583-8.
32. De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*. 1992. 52. 701-8.
33. Beaudoux J. L., Giral P., Brucker E., Foglietti M. J., Chapman M. J. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med*. 2004. 42. 121-31.
34. Barbour J. R., Spinale F. G., Ikonomidis J. S. Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression. *J Surg Res*. 2007. 139. 292-307.
35. Choke E., Cockerill G. W., Dawson J., Wilson R. W., Jones A., Loftus I. M., Thompson M. M. Increased angiogenesis at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Ann N Y Acad Sci*. 2006. 1085. 315-319.
36. Chew D. K. W., Conte M. S., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase-specific inhibition of Ca²⁺ entry mechanisms of vascular contraction. *J Vasc Surg*. 2004. 40. 1001-10.
37. Raffetto J. D., Ross R. L., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K⁺ channels: Relevance to varicose vein formation. *J Vasc Surg*. 2007. 45. 373-80.

REFERENCES

- Gorelick J. I., Goldstein M. (1993). Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.*, 59(3), 613-616.
- Witt M. A., Lipshultz L. I. (1993). Varicocele: a progressive or static lesion?. *Urology*, 42(5), 541-543.
- Gentile Di L., Pigozzi F. (2001). Physical activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Human Reproduction*, 16(6), 1180-1184.
- Skoog S., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. (1997). The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics*, 100, 1, 112-121.
- Visse R., Hideaki Nagase (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research.*, 92, 827-839.
- De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. (1992). Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research.*, 52, 701-708.
- Eid R. A., Radad K., Al-Shraim M. (2012). Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol.*, 36(4), 201-206. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
- Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J. (1995). Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.*, 309, 299-306.
- Saleh R., Agarwal A., Nada E., El-Tonsy M., Sahrama R., Meyer A., Nelson D., Jr Thomas A. (2003). Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril.*, 80, 1431-1436.
- Goldstein M., Gilbert B. R., Dicker A. P., Dwosh J., Gnecco C. (1992). Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol.*, 148, 6, 1808-1811.
- Robert V., Hideaki Nagase. (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research.*, 92, 827-839.
- Cayan S., Shavakhov S., Kadioğlu (2009). Review. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *A. J Androl.*, 30, 1, 33-40.
- Woodside K. J., Hu M., Burke A., Murakami M., Pounds L. L., Killewich L. A., Daller J. A., Hunter G. C. (2003). Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases. *J Vasc Surg.*, 38, 162-169.
- Rais-Bahrani S., Montag S., George A. K., Rastinehad A. R., Palmer L. S., Siegel D. N. (2012). Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an explanation for surgical treatment failure. *J Endourol.*, 26, 5, 556-560.
- Kaufman S., Kadir S., Barth K. H., Smyth J. W., Walsh P. C., White R. I. (1983). Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Jr. Radiology*, 147, 2, 435-4.
- Skoog S., Skoog S. J., Roberts K. P., Goldstein M., Pryor J. L. (1997). The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics*, 100, 1, 112-121.
- Schwentner C., Radmayr C., Lunacek A., Gozzi C., Pinaggera G. M., Neururer R. (2006). Laparoscopic varicocele ligation in children and adolescents using isosulphan blue: A prospective randomized trial. *BJU Int.*, 98, 861-865.
- Oswald J., Korner I., Riccabona M. (2001). The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele-avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int.*, 87, 502-504.
- D'Alessio A., Piro E., Beretta F., Brugnani M., Marinoni F., Abati L. (2008). Lymphatic preservation using methylene blue dye during varicocele surgery: A single-center retrospective study. *J Pediatr Urol.*, 4, 138-140.
- Kocvara R., Dvůráček J., Sedláček J., Díte Z., Novák K. (2005). Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol.* 173, 5, 1751-1754.
- Ahlberg N. E., Hartley O., Chidekel N. Right and left gonadal veins: an anatomical and statistical study. *Acta Radiol [Diagn] (Stockh)*. 1966.
- Braedel H. A., Steffens J., Ziegler M., Polsky M. S., Platt M. L. (1994). Possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol.*, 151(1), 62-6.
- Sigmund G., Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W. (1987). Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*, 164(1), 161-8.
- Shafik A., Bedeir G. A. (1980). Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals. *J Urol.*, 123(3), 383-5.
- Shafik A., Gall H., Rudofsky G., Bähren W., Roth J., Altwein J. E. (1987). A. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the etiology of varicocele. *Urologe*, 26(6), 325-30.
- Першуков А. И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия Киев, 2002.
- Eid R., Radad K., Al-Shraim M. (2012). Ultrastructural changes of smooth muscles in varicocele veins. *Ultrastruct Pathol.*, 36(4), 201-6. doi: 10.3109/01913123.2011.637663.
- Somers P., Knaapen M. (2006). The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*, 57(5), 546-55.
- Robert Visse, Hideaki Nagase (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*, 92, 827-839.
- Allan J. A., Docherty A. J., Barker P. J., Huskisson N. S., Reynolds J. J., Murphy G. (1995). Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.*, 309, 299-306.
- Marmar J. L., DeBenedictis T. J., Praiss D. (1985). The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril.*, 43(4), 583-8.
- De Clerk Y. A., Perez N., Shimada H. et al. (1992). Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research*, 52, 701-8.
- Beaudeau J. L., Giral P., Brucker E., Foglietti M. J., Chapman M. J. (2004). Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med.*, 42, 121-31.
- Barbour J. R., Spinale F. G., Ikonomidis J. S. (2007). Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression. *J Surg Res.*, 139, 292-307.
- Choke E., Cockerill G. W., Dawson J., Wilson R. W., Jones A., Loftus I. M., Thompson M. M. (2006). Increased angiogenesis at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Ann N Y Acad Sci.*, 1085, 315-319.
- Chew D. K. W., Conte M. S., Khalil R. A. (2004). Matrix metalloproteinase-specific inhibition of Ca^{2+} entry mechanisms of vascular contraction. *J Vasc Surg.*, 40, 1001-10.
- Raffetto J. D., Ross R. L., Khalil R. A. (2007). Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K^{+} channels: Relevance to varicose vein formation. *J Vasc Surg.*, 45, 373-80.

*Резюме***ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ****М.И. Бойко, И.С. Чернокульский**Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Существует множество взглядов на причины возникновения варикоцеле, но ни один из них не является бесспорным. В последние годы доказано участие матриксных металлопротеиназ (ММП) во многих патологических процессах. ММП составляют семейство Zn-зависимых эндопептидаз, обладающих свойством разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Существование большого количества способов оперативного лечения варикоцеле не только свидетельствует о разных взглядах авторов на этиологию и патогенез заболевания, но и косвенно указывает на неудовлетворенность результатами лечения, где в анамнезе частота рецидивов составляет от 10% до 43%.

Целью исследования было изучение патогенетических особенностей развития варикоцеле и его осложнений, а именно роли ММП как маркера данного заболевания, и совершенствование хирургического лечения пациентов с варикоцеле.

Материал и методы. Обследованы и прооперированы 190 пациентов с варикозным расширением вен левого семенного канатика, а также 25 практически здоровых мужчин, которым была проведена вазэктомия. Пациентам основной группы (100 больных) выполнена субингвинальная микрохирургическая варикоцелектомия (СМВ) по классической методике Мармара, а пациентам контрольной (90 больных) – лапароскопическая варикоцелектомия (ЛВ). Во время операции под контролем оптического увеличения забирали части варикозно расширенной вены семенного канатика. Препараты помещали в жидкий азот и транспортировали в лабораторию на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, где в них определяли активность ММП-2 и ММП-9, используя стандартный набор ММП «Sigma». Для подсчета результатов применяли t-критерий для независимых выборок. Информацию обрабатывали с помощью программы «IBM SPSS Statistics 20».

Результаты. Выявлено достоверное повышение активности ММП-2 и ММП-9 у мужчин с варикозным расширением вен семенного канатика по сравнению с показателями мужчин без признаков данного заболевания. Средние показатели активности ММП в стенке семенной вены пациентов с варикоцеле составили: ММП-2 – $2,13 \pm 1,96$ у.е., ММП-9 – $2,7 \pm 2,51$ у.е., что превышало те же значения у мужчин контрольной группы в 23 и 27 раз ($p < 0,05$). Кроме того, достоверно отличались показатели активности ММП в зависимости от степени заболевания. Активность ММП-2 и ММП-9 у пациентов с варикоцеле 2-й степени были выше таковой у пациентов с варикоцеле 1-й степени на 62% и 64% соответственно ($p < 0,05$). Показатели ММП пациентов с варикоцеле 3-й степени в свою очередь превышали показатели больных с варикоцеле 2-й степени на 64% и 65%. Установлена частота рецидивов в группах ЛО и СМВ – 8,89% и 2,0% соответственно ($p < 0,05$). В группе СМВ не выявлено ни одного случая возникновения гидроцеле, тогда как его частота в группе ЛВ составила 3,3% ($p < 0,05$). Продолжительность оперативного вмешательства была наибольшей для СМВ ($52,0 \pm 1,03$ мин.), в то время как продолжительность послеоперационного стационарного лечения пациентов этой группы была наименьшей ($6,13 \pm 0,14$ ч. – 0,25 суток). Время нахождения в отделении пациентов после ЛО было в 4 раза большим ($1,17 \pm 0,03$ суток) по сравнению с таким для группы СМВ.

Выводы. Активность ММП-2 и ММП-9 в стенке вен семенного канатика достоверно увеличивается при варикоцеле и может считаться маркером данного заболевания. Повышение активности ММП-2 и ММП-9 коррелирует с увеличением степени варикоцеле. Метод микрохирургической субингвинальной варикоцелектомии имеет преимущества по сравнению с лапароскопической варикоцелектомией по частоте послеоперационных осложнений и рецидивов, а также по времени послеоперационного пребывания больного в стационаре. Метод микрохирургической субингвинальной варикоцелектомии может быть рекомендован к внедрению в специализированных медицинских учреждениях Украины.

Ключевые слова: варикоцеле, матриксные металлопротеиназы (ММП), операция Мармара.

Summary

VARICOCELE AND ITS COMPLICATIONS: PATHOGENESIS, IMPROVING OF SURGICAL TREATMENT

M.I. Boyko, I.S. Chornukulsky

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

There are many views on the causes of the varicocele. But none of them is uncontested and causes a lot of questions. During the last several years, matrix metalloproteinases (MMP) have been shown to be involved in many pathological processes. MMPs form a family of Zn-dependent endopeptidases, which have the property of destroying the main components of the extracellular matrix. The existence of a large number of methods of operative treatment of varicocele indicates not only the author's different views on the etiology and pathogenesis of the disease, but also indirectly indicates dissatisfaction with the results of treatment, where the catamnesis relapse ranges from 10 to 43%.

The aim of the study was to study the pathogenetic characteristics of the development of varicocele and its complications, namely the participation of MSM as a marker of this disease and the improvement of surgical treatment of varicocele.

Material and methods. 190 patients with varicose veins of the left spermatic cord and 25 virtually healthy men with vasectomy were examined and operated. Patients in the main group (100 patients) performed subinvaginal microsurgical varicocelectomy (SMV) according to the classic Marmara method, and patients with control (90 patients) - laparoscopic varicocelectomy (LV). During the operation, under the control of an optical increase, a part of the varicose vein of the spermatic cord was collected. The preparations were placed in liquid nitrogen and transported to the laboratory on the basis of the "Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology. RE. Kavetsky "National Academy of Sciences of Ukraine, where they determined the level of MMP-2 and MMP-9. The evaluation of proteolytic activity was carried out by measuring the area of the lysis zone and determining the concentration of active forms of enzymes using a standard set of matrix metalloproteinases ("Sigma"). To calculate the results, the t-criterion for independent samples was used. Information was processed using the IBM SPSS Statistics 20 program.

Results. In our study, there was a significant increase in the levels of matrix metalloproteinases (MMP): MMP-2 and MMP-9 in men with varicose veins of spermatic cord compared with men without signs of this disease. The average level of matrix metalloproteinases in the wall of the spermatic vein of patients with varicocele was: MMP-2 - 2.13 ± 1.96 and MMP-9 - 2.7 ± 2.51 , which exceeded the same values in men of the control group at 23 and 27 times ($p < 0.05$). In addition, the levels of matrix metalloproteinases differed significantly, depending on the degree of the disease. Levels of MMP-2 and MMP-9 in patients with varicocele level 2 were higher in patients with varicocele 1 degree by 62% and 64% respectively ($p < 0.05$). Indicators of patients with varicocele of 3 degrees in turn outperformed the 2nd degree by 64% and 65%. As a result of our studies, the frequency of relapses in LV and AMD groups was determined to be 8.89% and 2.0%, respectively ($p < 0.05$). In the CMV group, no case of hydrocele was detected – 0%, whereas the hydrocele frequency in the LV group was 3.3% ($p < 0.05$). The duration of surgical intervention was greatest at CMV (52.0 ± 1.03 min), while the duration of postoperative inpatient treatment in this group was the lowest (6.13 ± 0.14 hours – 0.25 days). Time of finding in the department of patients after LV was 4 times longer (1.17 ± 0.03 days) compared with the group of LMW.

Conclusions. The level of the content of MMP-2 and MMP-9 in the wall of the spermatic vein is significantly increased in varicocele and can be considered a marker of the disease. The increase in the content of MMP-2 and MMP-9 correlates with an increase in the degree of varicocele. The method of microsurgical subinvaginal varicocelectomy has advantages in comparison with laparoscopic varicocelectomy in terms of postoperative complications of relapse rate and postoperative stay of a patient in a hospital. The method of microsurgical subinvaginal varicocelectomy may be recommended for introduction into specialized medical institutions of Ukraine.

Keywords: varicocele, matrix metalloproteinase (MMP), operation of Marmara.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 04.05.2018 р.*